

Behandling av sommareksem hos häst med cetirizin – ett fältförsök

Christina Nyman

**Handledare: Hans Broström
Inst. för kliniska vetenskaper
Biträdande handledare: Carina Ingvast-Larsson
Inst. för biomedicin och folkhälsovetenskap, farmakologi och toxikologi**

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING 2

ABSTRACT 3

INLEDNING 3

SOMMAREKSEM HOS HÄST 3

HISTAMIN 4

ANTI HISTAMIN 5

VARFÖR CETIRIZIN 6

MATERIAL OCH METODER 6

INKLUSIONSKRITERIER 6

HÄSTARNA 6

AKTIV SUBSTANS ELLER PLACEBO 7

PROTOKOLLET 7

ÄGARUPPGIFTER 7

VETERINÄRENS ARBETE 7

ÅTERBESÖK 8

STATISTISK ANALYS 8

RESULTAT 8

DISKUSSION 8

LITTERATURFÖRTECKNING 10

SAMMANFATTNING

Tidigare experimentella farmakodynamiska och farmakokinetiska studier av oral cetirizinbehandling till häst har visat att substansen är ett användbart antihistamin till djurslaget på grund av att hästarna lättare tar upp cetirizin än t ex clemastin. Vi har med denna fältstudie

utvärderat cetirizins effekt mot sommareksem efter oral behandling. I en dubbelblindstudie deltog 156 hästar från 49 gårdar från olika delar av Sverige. Hästarna matchades i par på de olika gårdarna och vilka av hästarna som fick behandling eller placebo lottades inom matchningsgrupperna. Blodprov och en visuell besiktning utfördes av samma veterinär före behandling och efter tre veckors behandling. Resultaten av de båda besiktningarna fördes in i protokoll. Resultaten baseras på veterinärernas subjektiva bedömning av sommareksemets utbredning och svårighetsgrad före och efter behandling. Resultaten visar att antihistaminet cetirizin inte har önskad effekt mot sommareksem då ingen skillnad kunde påvisas mellan grupperna.

ABSTRACT

In this study we intend to evaluate the effect of cetirizin, orally administrated to horses with insect dermal hypersensitivity. The study comprised 156 horses from 49 farms, which were located in different parts of Sweden. The horses were matched on the farms and were given cetirizin or placebo in a double blind test. Veterinarians collected a blood sample and examined the horses, before and after three weeks of treatment and results were recorded in given forms. The results are based on the veterinarians' subjective evaluation of the clinical appearance of the allergic dermatitis before and after treatment. The results indicate that cetirizin does not have the desired effect on allergic dermatitis since no difference between the groups could be established.

INLEDNING

Sommareksem är en svår sjukdom som drabbar många hästar varje sommar, det finns därför ett stort behov av läkemedel och andra åtgärder som kan lindra plågorna men som samtidigt är lätt för djurägarna att själva administrera och som saknar allvarliga biverkningar. I dagsläget så försöker hästägarna med att täcka hästarna, att använda insektsrepellerande medel och olika mjukgörande salvor samt inställning på nätterna. Ibland behandlas även med glukokortikoider vilket tyvärr innebär risker för biverkningar.

I den här studien har vi för avsikt att utvärdera cetirizins effekt mot sommareksem hos häst.

Sommareksem hos häst

Sommareksem orsakas av en överkänslighet mot bitande insekter, framförallt mot svidknott (*Culicoides* spp) (Riek, 1954). Sjukdomen yttrar sig som en kronisk, säsongsbunden dermatit och drabbar oftast mankam, svansrot, manke och ventrala mittlinjen (Figur 1.). Sjukdomen börjar som inflammatoriska ödem med serumutsvettning och intensiv klåda, vilken hästen försöker lindra genom att klia sig mot träd och liknande. Det intensiva kliandet kan i sin tur leda till hudförtjockning, mjällbildning, håravfall och sår som kan bli sekundärinfekterade (Broström *et al*, 1987). Flera olika stadier av sjukdomen kan förekomma samtidigt d.v.s. hästarna kan lida av serumutsvettning, klåda och sekundärinfekterade sår samtidigt. Sjukdomen debuterar i regel på tredje betessäsongen (Broström *et al*, 1987) och sjukdomen återkommer sedan varje år under hästens livstid (Baker & Quinn, 1978)

Culicoides finns inte på Island och efter import av Islandsfödda hästar till övriga Europa utvecklar dessa hästar en exceptionellt hög incidens för denna sjukdom. Det kan vara upp till 50

% av de vuxna hästarna som utvecklar sjukdomen (Marti *et al*, 2003) medan bara 6 - 10% av de hästar som föds utanför Island (ofta med Islandsfödda föräldrar) drabbas av denna sjukdom (Broström *et al*, 1987, Halldorsdottir & Larsen, 1991). Studier har visat tidpunkten för import kan vara viktig för incidensen av sommareksem hos islandshästar. Vid import till Sverige under vintern så är risken för att utveckla sommareksem i framtiden dubbelt så hög som jämfört med import på sommaren (Halldorsdottir & Larsen, 1991).

Under ett utbrott av sommareksem ackumuleras eosinofiler i stort antal i lesioner i huden (Foster & Cunningham 1998a) Eosinofilerna betraktas som viktiga effektorceller i patogenesen vid allergiska sjukdomar och de bidrar till lokal vävnadsskada och inflammation genom frisläppande av mediatorer, enzymer och fria radikaler (Foster & Cunningham 1998a, Gleich 2000). Det finns en stor osäkerhet gällande mekanismerna runt rekryteringen av eosinofiler i huden hos hästar som är drabbade av sommareksem, men studier har visat att histamin kan vara inblandat tillsammans med PAF (Platelet Activating Factor) och eotaxin (Foster & Cunningham 1997, Foster & Cunningham 1998b).



Figur 1. Foton som visar exempel på en häst som är drabbad av sommareksem.

(Foton hämtade från artikel skriven av Broström et al, 1987)

Histamin

Histamin bildas av histidin genom histidin-decarboxylas. Histamin förekommer i de flesta kroppsvävnaderna men de högsta koncentrationerna finner man i lungor, hud och ff. a i mag- och tarmkanalen. På cellnivå förekommer histamin till största delen i mastceller och basofiler, där det lagras i granula.

Histaminet frisätts från mastceller genom exocytos under allergiska eller inflammatoriska reaktioner, t ex genom interaktion mellan allergen och allergenspecifika IgE-antikroppar på mastcellernas yta. Det frisatta histaminet binder sedan till specifika receptorer varav huvudtyperna benämns H1, H2 och H3.

Histamin har olika effekt på olika organsystem, i mag- och tarmkanalen så stimuleras frisättning av magsyra genom aktivering av H2-receptorer. När histamin stimulerar H1-receptorer i den glatta muskulaturen så kontraherar ileum, bronkerna, bronkiolerna och livmodern.

Vid injektion av histamin intradermalt så bildas ett lokalt ödem med omgivande rodnad. Rodnaden orsakas av vasodilatation av de små arteriolerna, ödemet orsakas av ökad permeabilitet i de postkapillära venerna, dessa reaktioner beror på aktivering av H1-receptorerna. Klåda beror på stimulering av de sensoriska nervändarna. (Rang *et al*, 2003)

Antihistamin

Termen antihistamin refererar vanligen till H1-receptorantagonister. Exempel på effekter av antihistamin är bl a annat minskad kontraktion av den glatta muskulaturen i bronker, ileum och livmoder. Vissa antihistaminer som passerar blod-hjärnbarriären har sederande effekt som t ex prometazin som även har en antiemetisk effekt. Flera av antihistaminerna har även antikolinerg effekt, exempelvis difenhydramin, vilket oftast inte är önskvärt. För att undvika CNS-påverkan så har man tagit fram nya antihistaminer som passerar blodhjärnbarriären i betydligt mindre utsträckning. Terfenadine är ett exempel på en substans som saknar den sedativa effekten men som istället kan orsaka allvarliga störningar i hjärtats rytm genom att blockera hjärtats kaliumkanaler. Cetirizin är en annan icke-sedativ substans som inte påverkar hjärtat på samma sätt som terfenadin. Cetirizin har en begränsad antikolinerg effekt.

Inom humanmedicinen så används antihistaminer mot olika allergiska reaktioner såsom hösnuva, nässelutslag, insektsbett och överkänslighetsreaktioner mot läkemedel.

Den vanligaste antihistaminbehandlingen sker genom att tillföra läkemedlet per os. De ickesedativa substanserna penetrerar inte blodhjärnbarriären, i övrigt så distribueras läkemedlet ut i hela kroppen.

Biverkningar som ses inom humanmedicinen är vid användandet av sedativa antihistaminer bl a yrsel, tinnitus och svaghet. De perifera antikolinerga effekterna är alltid ovälkomna såsom muntorrhet som är den vanligaste, men även suddig syn, förstoppning och urinretention kan förekomma.

I en studie där man har tittat på effekten av antihistaminet klorfeniramin såg man en minskning av ödembildning och en delvis blockering av ackumuleringen av eosinofiler och neutrofiler vid intradermal administrering klorfeniramin (Foster *et al* 1998b).

Varför cetirizin

En nyligen genomförd farmakokinetisk och farmakodynamisk studie av upprepade orala givor av cetirizin till häst visade lovande resultat i form av en minskning av histamin-inducerad intradermal kvaddel (L. Olsén *et al* 2007). Cetirizin inhiberade den histamininducerade kvaddeln till mellan 60-80 % och inga biverkningar noterades i doser om 0,2 – 0,4 mg/kg. På grund av substansens relativa korta halveringstid så bör den orala administreringen av cetirizin vara 2 ggr dagligen.

MATERIAL OCH METODER

Inklusionskriterier

De krav som ställdes på deltagande hästar var:

- Hästarna skall ha varit drabbade av sommareksem under åtminstone de två föregående betessäsongerna.
- Alla hästraser
- Eksemen skall vara måttliga till kraftiga.
- Det skall finnas minst två eksemhästar på samma ställe.
- Hästarna skall ej vara dräktiga.
- Alla eksemhästarna inom studien skall hållas under så likartade förhållanden som möjligt, d v s helst på bete dygnet runt.
- Inom varje besättning måste varje par behandlas identiskt.
- Måste någon häst åtgärdas för sitt eksem med t.ex. stallvistelse över natten, insektsrepellerande medel under dagen eller täcke så måste även den matchande hästen ha samma behandling.
- Måste ytterligare utvärtes eller invärtes behandling göras, t.ex. medicinsk behandling eller behandling med naturläkemedel, för att hästarna som ingår i studien inte ska utsättas för ökad grad av lidande, så kan djurägaren vidta dessa åtgärder efter kontakt med forskargruppen.
- Hästarna skall behandlas i 3 veckor.
- När hästarna har symptom på sitt eksem, dvs. de har börjat klia sig ordentligt, kontaktas veterinär som djurägaren hänvisats till i samband med utskick av medicinerna.
- Även djurägaren skall fylla i protokollet efter avslutad behandling (se bilaga 1).

Hästarna

Hästägare med hästar som är drabbade av sommareksem kontaktades eller svarade på annonser i tidningarna Ridsport och Islandshästen. I studien deltog 156 hästar från 49 olika gårdar som var en dubbel-blind-studie. Dessa hästar undersöktes av de elva veterinärer som engagerades för studien. Hästarna undersöktes av samma veterinär både före och efter behandlingen. Hästarna i studien har varit av olika raser, ff. a Islandshästar men även Arab, New Forest, Russ, Shetlandspenny, Lipizzaner, Eng Ridponny, Tinker, Sv. Varmblod, Basjkirhästar, Eng Fullblod,

Sv. Halvblod och olika korsningar har deltagit. Hästarna har kommit från olika delar av landet, från Skåne i söder till Lappland i norr, de flesta befann sig dock i Uppland, Södermanland, Västmanland och Dalarna men några fanns även i Bohuslän, Västergötland, Värmland, Hälsingland och Gästrikland. Åldern har varit från 3 år och ända upp till 34. Könsfördelningen har framför allt varit mellan ston och vallacker då endast en hingst har deltagit. Försöket har godkänts av Etiska Nämnden.

Aktiv substans eller placebo

Djurägarna bedömde vilka hästar som skulle matchas med varandra (om antalet deltagande hästar på gården översteg två) efter erfarenheter från tidigare somrar för att få så noggrann jämförelse som möjligt. Vilka hästar som skulle få cetirizin eller placebo lottades och hästarna behandlades parvis inom varje besättning. Cetirizin (Cetrizin, filmdragerad tablett med styrkan 10 mg (Merck NM) gavs i doser på 0,4 mg/kg som skulle ges två gånger/dygn. Som placebo användes en blandning av natriumglykamat och natriumsackarin (Suketter, tabletter, Cederroth International) som paketerades i likadana förpackningar som cetirizin.

Ägaruppgifter

Ägarna ombads fylla i ägaruppgifterna i protokollet (bilaga 1) och även uppgifterna om deltagande hästar, hästens fullständiga namn, vilken häst som den matchas mot, födelseår, kön, gårdsnamn, ras och vikt.

Vikten på de hästar som inte vägdes uppskattades enligt formeln

$$\text{Hästens vikt (kg)} = \frac{\text{Mått 1} \times \text{Mått 1} \times \text{Mått 2}}{8900}$$

där mått 1 är hästens omkrets (i cm) precis bakom frambenet. Mått 2 är avståndet från armbågen till svansroten.

Veterinärens arbete

Veterinären fyllde i uppgifter (bilaga 1) om hästens status före behandling, hur grava symtomen var för varje lokalisation: ansikte, öron, man, hals, bröstvirvlar, korset/ryggen, bålen, buken/buklinjen, flankvirvlar, lår, framben, bakben och svans. Klassificering av svårighetsgrad: (0) Frisk = symptomfri utan åtgärder, (1) Lindriga = symptomfri med åtgärder, (2) Måttliga = kliar trots åtgärder, (3) Grava = kliar och sår trots åtgärder. Åtgärder kan vara t ex installning, täckning eller insektsrepellerande medel, dock ej utvärtes eller invärtes medicinsk behandling (naturläkemedel, antihistamin eller kortison mm). Blodprov togs före och efter behandling för senare analys av halten cetirizin

I protokollet fylldes även i tidpunkt för eksemutbrott, vilken tid på året som hästen kliar sig (vår, sommar, höst eller vinter), även om hästen visar andra allergisymtom (luftvägsbesvär, nässelutslag, annat eller inte aktuellt). Djurägaren uppgav om hästen behandlades med andra åtgärder såsom täcke, insektmedel, stall över nätterna, salvor etc.

En specificering av symtomen gjordes före behandlingen (bilaga 1). Enligt tidigare angiven lokalisation (13 olika punkter) fyllde veterinären i om det förekom svullnad (0-3), krustor (0-3), sår (0-3) eller hudförtjockning (0-3). Klassificering av symtomen: 0 = utan anmärkning, 1 =

lindrig förändring, 2 = måttlig förändring och 3 = kraftig förändring. Lokalisationen ritades även in på ett diagram över hästens huvud och kropp.

Återbesök

Vid återbesök av samma veterinär efter 3 veckors behandling gjordes nya bedömningar och nya blodprov togs på samma sätt som före behandling. Ägarens uppfattning direkt efter avslutad behandling kryssades också i, alternativen att välja mellan var: (1) Betydligt förbättrad, (2) Förbättrad, (3) Något förbättrad, (4) Oförändrat, (5) Något sämre, (6) Sämre eller (7) Betydligt sämre. Ägaren kunde också lämna ev. kommentarer och ange ev. biverkningar

STATISTISK ANALYS

Vid den statistiska analysen så användes en linjär kovariansanalysmodell med fixa och slumpmässiga faktorer. De fixa faktorerna behandling (placebo, cetirizin) och gårdar 14 st var korsade eftersom placebo och cetirizin fanns på alla gårdar. Inom varje gård fanns ett eller flera par av hästar som ingick i modellen som block inom gårdarna (något block hade 3 hästar istället för 2). Som kovariat i modellen användes antal angrepp före behandlingen. För att göra analysen så användes proceduren Mixed Model i programpaketet SAS (SAS system for mixed models (firman?) Ramon C. Littell *et al* (1996)). Statistisk signifikans ansågs föreligga då $p < 0,05$.

RESULTAT

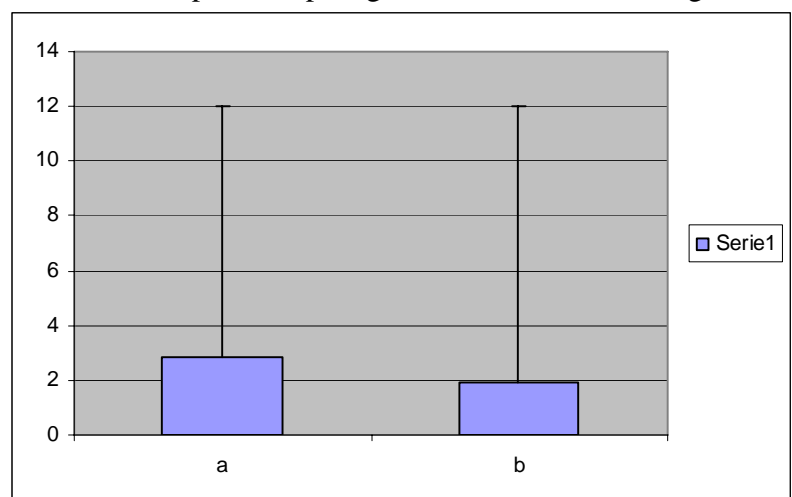
Av de 156 hästarna från 49 gårdar som deltog inkom resultat från 146 hästar på 45 gårdar. Två hästar fick utgå ur studien då överkänslighet mot läkemedel inte kunde uteslutas. Övriga hästar utgick av andra orsaker.

Den statistiska analysen av protokollpoängen visade på signifikanta skillnader för elva av de fyrtiofem gårdarna som deltog i studien ($p < 0.05$). Resultaten gick dock i olika riktningar, då man på vissa gårdar såg förbättring av cetirizin medan man på andra fick förbättring av placebo. Detta innebär att ingen skillnad mellan cetirizin och placebo kan påvisas för hästarna som helhet. Figur 2 är ett diagram över förändringarna före och efter behandling med cetirizin respektive placebo för hästarna som helhet.

Figur 2; a = cetirizin, b = placebo, ordinatan visar protokollpoängen för de två grupperna.

	medel	SD
a	2,869565	9,106661
b	1,911765	10,07396

Skillnad i protokollpoäng före och efter behandling



DISKUSSION

Att den förväntade effekten av cetirizin uteblev kan bero på olika faktorer, t ex kan det vara så att histaminfrisättning (och allergenspecifika IgE-antikroppar på mastceller) har mindre betydelse vid sommareksem på häst. Tidigare studier på antihistamin gjorda av bland annat Foster *et al* 1998b, indikerar att antihistamin kan ha betydelse som profylax i tillräckligt höga doser men att fler farmakokinetiska och farmakodynamiska studier krävs. Det kan också vara så att antihistamin saknar tillräcklig effekt mot klåda som är en stor del i problemet. I en blindstudie gjord på hundar med klåda (Cook *et al* 2004) tittade man på effekten av cetirizin hos hundar med kronisk atopisk dermatit. Deras resultat blev att klådan minskade hos 18 % av de cetirizinbehandlade hundarna och deras slutsats är att cetirizin är ett användbart preparat till hundar med klåda. Resultatet av en annan studie, även den utförd på hundar, där man tittade på effekten av terfenadine mot klåda (Scott *et al* 1994) visar att man inte hade någon effekt alls mot klådan och artikelförfattarna anser att histamin inte är den största mediatoren när det gäller klåda hos hundar och människor med atopi.

Sommaren 2006 var ovanligt torr vilket ledde till en kraftig minskning av förekomsten av *Culicoides*. Många hästägare i Stockholmsområdet och Södermanland uppgav att de aldrig har upplevt så lindriga symtom som i år. Man måste även ta i beaktning att den kliniska bedömningen gjorts av elva olika veterinärer med varierande erfarenhet av sjukdomen. En uppföljning tre veckor efter avslutad behandling skulle vara intressant för att utvärdera effekter av cetirizin som inte noterades vid besöken, exempelvis ökad klåda när medicineringen satts ut.

Blodproven som tagits före och efter behandlingsperioden är inte färdiganalyserade och berörs inte i den här rapporten. I blodproven ska halten cetirizin analyseras för att undersöka om möjlig förväxling har skett.

Tyvärr saknas verktyg för att mäta hästens psykiska välbefinnande, vi kan endast bedöma den kliniska bilden, vissa djurägare upplevde att hästarna var mer positiva till arbete under behandlingsperioden trots oförändrade kliniska symtom. Det kan även vara så att de matchade hästarna var i olika faser i sjukdomen, vilket leder till en felaktig jämförelse av de kliniska symtomen.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Baker, K.P. & Quinn, P.J. 1978. A report on clinical aspects and histopathology of sweet itch. *Equine Vet. J.* 10, 243-248.
- Broström, H. et al. 1987. Allergic dermatitis (sweet itch) of Icelandic horses in Sweden: An epidemiological study. *Equine Vet. J.* 19, 229-236.
- Cook, C. P. et al. 2004. Treatment of canine atopic dermatitis with cetirizine, a second generation antihistamine: A single-blinded, placebo-controlled study. *Can. Vet. J.* 45, 414-417.
- Foster, A.P. & Cunningham, F.M. 1997. Differential superoxide generation by eosinophils and neutrophils. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 59, 225-237.
- Foster, A.P. & Cunningham, F.M. 1998a. The pathogenesis and immunopharmacology of equine insect hypersensitivity. *Adv. Vet. Dermatol.* 3, 177-189.
- Foster, A.P. & Cunningham, F.M. 1998b. Histamine-induced adherence and migration of equine eosinophils. *Am. J. Vet. Res.* 59, 1153-1159.
- Gleich, G.J. 2000. Mechanisms of eosinophil associated inflammation. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 105, 651-653.
- Halldorsdottir, S. & Larsen, H.J. 1991. An epidemiological study of summer eczema in Icelandic horses in Norway. *Equine Vet. J.* 23, 296-299
- Littell et al. 1996. System for mixed models. Cary, N.C: SAS Institute Inc. 633 pp.
- Marti, E. et al. 2003. Advances in equine immunology: Havemeyer workshop reports from Santa Fe, New Mexico and Hortobagy, Hungary. *Vet. Immunol. Immunopathol* 91, 233-243.
- Olsén, L. et al. 2007. Cetirizine in horses: pharmacokinetics and effect of ivermectin pre-treatment. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* Jun 30 (3), 194-200
- Rang, H.P. et al. 2003. Pharmacology, 5: th ed. Livingstone: Elsevier Science Limited. 797 pp.
- Riek, R.F. 1954. Studies on allergic dermatitis (Queensland itch) of the horse: the aetiology of the disease. *Aust. J. Agric. Res.* 5, 109-129.
- Scott, D.W et al. 1994 Failure of terfenadine as an antipruritic agent in atopic dogs: Results of a double-blinded, placebo-controlled study. *Can. Vet. J.* 35, 286-288.